

Type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal cancer

Citation for published version (APA):

de Jong, RGPJ. (2019). *Type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal cancer: Disease, drugs, or distortion?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20190605rj>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190605rj](https://doi.org/10.26481/dis.20190605rj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and gastrointestinal (GI) cancer both are increasing global health problems of which the incidence and prevalence are still rising. Over the past decades a growing body of evidence has been collected to support an association between T2DM and GI cancer risk. However, the association between these two entities is complex and is influenced by a wide range of factors. These include pathophysiological mechanisms (e.g. hyperglycaemia and hyperinsulinaemia), confounding due to common, shared risk factors (e.g. obesity, physical inactivity), drug use (e.g. the use of various anti-diabetic drugs; ADDs), and different study methodologies which may introduce bias.

In this thesis, multiple aspects of the complex association between T2DM and GI cancer were investigated. First, we focussed on the impact of detection bias on the incidence and risk of all types of GI cancer (**Chapter 2** and **Chapter 3**). In this part the thesis, we also paid attention to the comparability of the population in the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) database for the Dutch population as supportive evidence for the generalizability of study results using the CPRD database (**Chapter 4**). Second, the risk of GI cancer with use of metformin (**Chapter 5**) and the risk of (acute and chronic) pancreatitis with use of incretins (**Chapter 6**) were analysed. Furthermore, the possibility of selection bias in a pharmaco-epidemiological study was highlighted (**Chapter 7**). Third, we evaluated the association between GI cancer risk and glycaemic control by evaluating the degree of hyperglycaemia over time expressed as glycaemic burden (**Chapter 8**).

The general introduction of this thesis gives background information on T2DM and GI cancer (**Chapter 1**). Evidence from previous research on the association between both entities is presented and we explain the motivation for our work. Based on existing data and literature, the association between T2DM and GI cancer is complex, not consistently reported, and subject to various methodological issues and unmeasured distortions, such as confounding and detection bias. Studies on the association between T2DM and cancer often focus on cancer in general, or on highly prevalent cancers, such as colorectal cancer, or cancers for which strong associations have previously been described in the literature, such as liver and pancreatic cancer. Evidence for an association between other types of GI cancer (oesophageal cancer, gastric cancer) is less pronounced.

In **Chapter 2**, incidence rates (IRs; per 100,000 person-years of follow-up) of GI cancers were determined in a British cohort of 333,438 anti-diabetic drug users and 333,438 matched non-diabetic individuals obtained from the CPRD database between 1988 and 2012. This study showed that T2DM patients had higher crude IRs of liver (IR 26, 95% confidence interval [CI] 24–28 vs. 8.9, 95% CI 7.7–10), pancreatic (IR 65, 95% CI 62–69 vs. 31, 95% CI 28–34), and colon cancer (IR 119, 95% CI 114–124 vs. 109, 95% CI 104–114)

compared to the non-diabetic cohort, whereas the IR of oesophageal cancer was lower (IR 41, 95% CI 39–44 vs. 47, 95% CI 44–51). Similar results were found in a sensitivity analysis that minimized detection bias by excluding 1 year of follow-up after the index date. A possible sign of detection bias was observed for pancreatic cancer, for which the IR declined from 65 to 48 in the diabetic cohort. However, the difference in IRs for pancreatic cancer between the T2DM and non-diabetic cohort remained statistically significantly elevated.

In **Chapter 3**, the risks of GI cancer and its subsites were analysed in new users of ADDs compared to matched non-diabetic controls. Data were obtained from the linked database of the Eindhoven region of the Netherlands Cancer Registry and PHARMO institute (E-NCR-PHARMO database) from 1998 through 2011. In order to explore the effects of detection bias on the association between T2DM and GI cancer, Cox regression analyses were performed with and without a 1-year lag-period to estimate hazard ratios (HRs) for GI cancer. In the overall analysis, a 50% increased risk of GI cancer was found in T2DM patients compared with controls (HR 1.5, 95% CI 1.3-1.7), which was attenuated to a 40% increased risk following adjustment for potential detection bias in the 1-year lagged analysis (HR 1.4, 95% CI 1.2-1.7). Stratified by cancer subsite, statistically significant increased risks of pancreatic (HR 4.7, 95% CI 3.1-7.2), extrahepatic bile duct (HR 4.2, 95% CI 1.5-11.8) and distal colon cancer (HR 1.5, 95% CI 1.1-2.1) were found, but not for other GI cancer subsites. The results show that T2DM is mainly associated with hepato-pancreatico-biliary (HPB) type cancers and suggest that detection bias may play an important role in the strength of the association. Moreover, future observational studies should include sensitivity analyses in which detection bias is kept to a minimum by including one or more years of lag-time.

In **Chapter 4** we compared the age and sex distribution of the UK CPRD with that of the total Dutch population, in order to judge database representativeness. For this study the age and sex distribution of the UK CPRD were visually and numerically compared with Dutch census data from the StatLine database of the Dutch National Bureau of Statistics in 2011. The age distribution of men and women in CPRD was comparable to the Dutch male and female population. Differences of more than 10% only occurred in older age categories (75+ in men and 80+ in women). This unique study was a first step in showing that results from observational studies using CPRD data are applicable to the Dutch population, and thus provide us with a useful resource for decision making in the Netherlands. Nevertheless, in pharmaco-epidemiological studies the generalizability may still be decreased because of differences in drug exposure likelihood between countries, as these differences could cause variations in the actual population studied when selecting individuals based on medication use. We hope that the results of this study

may encourage scientists from other countries with similar healthcare systems to perform studies of CPRD representativeness.

In **Chapter 5** a cohort study was presented evaluating the risk of GI cancer in users of metformin by employing the E-NCR-PHARMO database. Previous studies have shown large protective effects of metformin use on GI cancer risk. However, time-related biases and other methodological shortcomings have limited the validity of reported risk reductions by metformin thus far. Moreover, recent studies that have used a time-varying approach of metformin exposure could not confirm lower risks of several types of cancer with use of metformin. In our study, patients who had used ≥ 1 non-insulin antidiabetic drug (NIAD) from 1998 through 2011 were included (N=57,621). Drug exposure was modelled time-varyingly using 90-day time intervals, with exposure to metformin or other NIADs classified as 'current use' or 'past use' based on the drug prescriptions prior to the start of each 90-day time interval. Time-dependent Cox regression analyses were used to estimate HRs of GI cancers in current metformin users versus current users of other NIADs, adjusted for various confounding variables. Furthermore, sensitivity analyses were performed using a new-user cohort of incident NIAD users only. We showed that current use of metformin was not associated with a decreased risk of GI cancer [HR, 0.97; 95% CI 0.82–1.15] or specific GI cancer sites. The sensitivity analyses yielded comparable results. Also, no dose-response trends were observed with increasing cumulative dose of metformin. In line with the recent evidence, we concluded that no decreased risk of GI cancer was present with current use of metformin compared with current use of other NIADs.

In **Chapter 6** we determined the risk of any, acute, and chronic pancreatitis with the use of incretin agents (dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists [GLP-1RA]). A population-based cohort study was conducted using data from the UK CPRD during 2007 to 2012. A total of 182,428 patients with ≥ 1 NIAD prescription were included and matched to non-diabetic control subjects. Using Cox regression analysis, adjusted HRs of pancreatitis were estimated in incretin-users (N=28,370) compared with non-diabetic controls and with other NIAD users. Focusing on the comparison between incretin-users and users of other NIADs, we found that current incretin users had a 1.5-fold increased risk of any pancreatitis compared with other NIAD users (adjusted HR 1.47, 95% CI 1.06–2.04), but not of acute or chronic pancreatitis (adjusted HR 1.42, 95% CI 0.98–2.06 and adjusted HR 0.87, 95% CI 0.45–1.69 respectively). In incident current incretin users the risk of any and acute pancreatitis was doubled as compared with other NIAD users (adjusted HR 2.12, 95% CI 1.31–3.43 and adjusted HR 1.96, 95% CI 1.13–3.41), whereas there was no increased risk found for chronic pancreatitis (adjusted HR 1.24, 95% CI 0.44–3.50). Interestingly, there was an increased risk of acute pancreatitis in current users of DPP-4 inhibitors only (adjusted HR

1.59, 95% CI 1.05–2.40), suggesting that differences in the pharmacodynamics properties of different types of incretins may be important for the incretin–pancreatitis link. We showed in this study that the use of incretins was associated with an increased risk of pancreatitis. An association with chronic pancreatitis was not observed, possibly due to a low number of events. However, the evidence regarding the association between incretins and pancreatitis remains conflicting in the literature. Therefore, we believe that consequent monitoring of potential side effects by means of periodic safety update reports remains warranted.

In **Chapter 7**, by means of a letter to the editor, we commented on a pharmaco-epidemiological study by Chin-Hsiao Tseng published in the *European Journal of Cancer* in 2016.¹ The author investigated the risk of kidney cancer with use of metformin using a Taiwanese National Health Insurance reimbursement database. We noted that a significant selection bias may have occurred during the allocation process of individuals to the treatment group of never users of metformin. Patients using other antidiabetic drugs before they start with metformin were excluded from the study population (N=200,785). Therefore, possible follow-up time designated for the group of never users of metformin was wrongfully excluded from the analysis. We suggested Dr. C.-H. Tseng to reanalyse the risk of kidney cancer in users of metformin compared to non-users of metformin without the potential selection bias. Furthermore, in this comment it is also underlined that costly drug trials should be discouraged based on methodologically inaccurate studies.

In **Chapter 8**, we explored whether multiple high levels of glycosylated haemoglobin (HbA1c) over time impacts GI cancer risk in T2DM patients using a novel measure of hyperglycaemia called glycaemic burden (GB). In previous studies it has been shown that high levels of HbA1c are associated with an increased GI cancer risk in T2DM patients. However, these studies mainly use single, time-fixed measures of HbA1c as determinant in regression models, and therefore do not account for fluctuations in the level of hyperglycaemia over time. A cohort study was performed using the E-NCR-PHARMO database. All incident patients aged ≥ 30 years using ≥ 1 NIAD were included. All HbA1c measurements recorded between the first NIAD prescription and the end of follow-up were used to calculate GB. GB was based on the extent and duration that HbA1c values exceeded a threshold of 7% (53 mmol/mol) and was expressed as glycaemic burden years (GBY). The association between GBY and GI cancer was analysed using Cox regression analysis, with GBY entered in the regression model as a time-dependent categorical variable (no burden [0 GBY], >0 –1.0 GBY, and >1.0 GBY). During $>60,000$ person-years of follow-up, 285 GI cancers were observed. Compared to patients with >0 –1.0 GBY, patients in the 0 GBY category (no burden) had a decreased risk of GI cancer (HR 0.71, 95% CI 0.53–0.96), but patients with >1.0 GBY did not have a further increased

risk of GI cancer (HR 1.15, 95% CI 0.84-1.57). For hepato-pancreato-biliary tract (HPB) cancer, however, increased levels of GBY were associated with an increased risk of cancer. This was the first study investigating the association between GB and GI cancer risk. Therefore, future studies are warranted to further investigate the clinical value of GB as determinant of cancer risk. Of note, residual confounding and selection bias may have influenced the results.

In **Chapter 9** the general discussion of this thesis is presented. Here the results of our studies are reflected upon in light of the currently available evidence. First, the general association between T2DM and GI cancer and its subsites is discussed in detail, while also looking at pathophysiological mechanisms and important confounders. We concluded that a diagnosis of T2DM is associated with a higher risk of GI cancer, mainly driven by an increased risk of HPB type cancers, but not by other GI cancer sites. However, residual confounding due to unmeasured or unaccounted risk factors may have influenced the results of our studies and those in the literature. Furthermore, detection bias is an important type of bias that may have inflated previously reported risk estimates of GI cancer risk in patients with T2DM, especially for pancreatic cancer. Also, it is still unclear how the latency time of cancer affects the association between T2DM and GI cancer. Second, focussing on the association between the use of anti-diabetic drugs and GI cancer, we discussed that the use of metformin was not associated with a decreased risk of GI cancer or its subsites. Therefore, clinical trials investigating the use of metformin as chemopreventive agent are not recommended. In contrast to more recent evidence, we found an increased risk of acute pancreatitis, but not of chronic pancreatitis, in users of incretins. In light of the mixed results and the fact that stratified results for acute and chronic pancreatitis have been reported for the first time in this thesis, additional studies on this association are warranted. Third, after examining the evidence on the association between hyperglycaemia and GI cancer risk, we concluded that glycaemic burden (the degree of hyperglycaemia over time) may be associated with a higher GI cancer risk. However, future studies are needed to replicate and build upon our initial findings. Overall, Dutch clinicians should be aware of the association between T2DM and GI cancer, especially liver, biliary tract, and pancreatic cancer, in particular in patients newly diagnosed with T2DM or who are inadequately controlled.

References

1. Tseng CH. Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. *Eur J Cancer* 2016;52:19-25.



Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Diabetes mellitus type 2 (DM2) en gastrointestinale (GI) tumoren vormen wereldwijd een steeds groter probleem. Zowel de incidentie als prevalentie van beide ziekten lopen op. In de afgelopen decennia is meer bewijs ontstaan voor een associatie tussen DM2 en het risico op de ontwikkeling van GI tumoren. Ook is gebleken dat het een zeer complexe associatie is, die wordt beïnvloed door diverse factoren. Deze factoren betreffen: pathofysiologische mechanismen (bijv. hyperglycaemie en hyperinsulinemie), vertekening van studieresultaten door de aanwezigheid van gezamenlijke risicofactoren (bijv. obesitas, onvoldoende lichaamsbeweging), medicatiegebruik (bijv. het gebruik van verschillende anti-diabetica) en variaties in onderzoeksmethodes, waardoor vertekening van resultaten kan optreden.

In dit proefschrift zijn meerdere aspecten van de complexe associatie tussen DM2 en GI tumoren onderzocht. Allereerst hebben we ons gericht op de invloed van detectiebias op de incidentie van, en het risico op GI tumoren (**Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3**). Ook schonken we in dit deel van het proefschrift aandacht aan de vergelijkbaarheid van de populatie in de *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) uit het Verenigd Koninkrijk (VK) met de algehele Nederlandse bevolking (**Hoofdstuk 4**). Daarmee hebben we bewijs willen vinden voor de generaliseerbaarheid van resultaten uit CPRD-studies voor de Nederlandse bevolking. Ten tweede zijn de effecten van het gebruik van twee anti-diabetica onderzocht, respectievelijk in een studie naar het risico op GI tumoren bij gebruikers van metformine (**Hoofdstuk 5**) en in een onderzoek naar het risico op (acute en chronische) pancreatitis bij gebruik van incretines (**Hoofdstuk 6**). Daarnaast wierpen we een kritische blik op het optreden van selectiebias in farmaco-epidemiologisch onderzoek (**Hoofdstuk 7**). Ten derde is de associatie bekeken tussen het risico op GI tumoren en de mate van hyperglycaemie in de tijd. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van een nieuwe variabele genaamd 'glycaemische last' (*Glycaemic burden*; **Hoofdstuk 8**).

Hoofdstuk 1 bevat de algemene introductie. Hierin staat de achtergrondinformatie over DM2 en GI tumoren beschreven, evenals de bewijslast uit voorgaand onderzoek betreffende hun onderlinge associatie, en de onderbouwing voor de studies in dit proefschrift. Tot op heden is gebleken dat de associatie tussen DM2 en GI tumoren complex is. Studieresultaten zijn inconsistent en worden beïnvloed door verschillende methodologische problemen en vertekening, waaronder *confounding* en detectiebias. In het verleden richtten observationele studies zich vooral op kanker in het algemeen, frequent voorkomende tumoren, of tumoren waarvan een sterke relatie al was beschreven in de literatuur. Voor meer zeldzame typen GI tumoren, zoals slokdarm- en maagkanker, is minder bewijslast te vinden in de literatuur. Derhalve zijn in dit proefschrift meerdere aspecten van de complexe associatie tussen DM2 en GI tumoren

onder de loep genomen, met speciale aandacht voor de rol van anti-diabetica, glucoseregulatie, en methodologische aspecten.

In **Hoofdstuk 2** werd de incidentie (*incidence rate per 100.000 persoonsjaren; IR*) van GI tumoren berekend in een Brits cohort dat bestond uit 333.438 gebruikers van anti-diabetica (DM2 populatie) en eenzelfde aantal personen zonder DM2. De data werden verkregen van de CPRD database tussen 1988 en 2012. Patiënten met DM2 bleken hogere IR's te hebben voor leverkanker (IR 26, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 24-28 vs. 8,9, 95% BI 7,7-10), alvleesklierkanker (IR 65, 95% BI 62-69 vs. 31, 95% BI 28-34) en dikkedarmkanker (IR 119, 95% BI 114-124 vs. 109, 95% BI 104-114) vergeleken met individuen zonder DM2. Daarentegen zagen we een lagere IR voor slokdarmkanker in de diabetespopulatie (IR 41, 95% BI 39-44 vs. 47, 95% BI 44-51). Vergelijkbare resultaten werden gezien in de sensitiviteitsanalyse waarbij het eerste jaar na start van follow-up werd geëxcludeerd uit de analyse. Door exclusie van het eerste follow-upjaar in deze sensitiviteitsanalyse werd de invloed van detectiebias op de IR verminderd. In geval van alvleesklierkanker leek detectiebias een rol te spelen. Bij exclusie van het eerste follow-upjaar verminderde de IR voor alvleesklierkanker in de diabetespopulatie namelijk van 65 naar 48. Echter, de IRs voor alvleesklierkanker bij patiënten met DM2 bleef statistisch significant hoger dan bij mensen zonder DM2.

In **Hoofdstuk 3** werd het risico op de ontwikkeling van de verschillende GI tumoren geanalyseerd in nieuwe gebruikers van anti-diabetica (patiënten met DM2) ten opzichte van gemaatchte controlepatiënten zonder anti-diabetica (mensen zonder DM2). Hierbij werd gebruik gemaakt van de koppeling van de kankerregistratie van het IKNL Regio Zuid (voorheen bekend als Integraal Kankercentrum Zuid [IKZ]) aan het datanetwerk van het PHARMO Instituut, oftewel het IKZ-PHARMO cohort, tussen 1998 en 2011. Om de effecten van detectiebias op de associatie tussen DM2 en GI tumoren te analyseren werden Cox regressie analyses verricht met en zonder latente periode van 1 jaar (bijv. tumoren die gediagnosticeerd werden <1 jaar na de start van follow-up werden geëxcludeerd voor de berekening van het kankerrisico). In de analyse zonder latente periode hadden patiënten met DM2 een 50% verhoogd risico op de ontwikkeling van GI tumoren (*hazard ratio* [HR] 1,5, 95% BI 1,3-1,7) vergeleken met individuen zonder DM2. Dit risico verminderde naar 40% na toevoeging van een latente periode van 1 jaar in de analyse, waardoor mogelijke detectiebias afnam (HR 1,4, 95% BI 1,2-1,7). In de subanalyse gestratificeerd naar tumorlocatie vonden we statistisch significant verhoogde risico's voor alvleesklierkanker (HR 4,7, 95% BI 3,1-7,2), extrahepatische galwegkanker (HR 4,2, 95% BI 1,5-11,8) en distale dikkedarmkanker (HR 1,5, 95% BI 1,1-2,1) bij patiënten met DM2 vergeleken met mensen zonder DM2. Voor andere GI tumorsubtypen werden geen verhoogde risico's gevonden. Uit deze resultaten blijkt dat DM2 voornamelijk geassocieerd is met tumoren van alvleesklier- en galwegstelsel.

Bovendien konden we concluderen dat detectiebias een rol speelt bij de sterkte van de associatie ofwel de hoogte van het berekende risico of GI tumoren. Voor toekomstig onderzoek is het daarom van belang om altijd sensitiviteitsanalyses te verrichten waarin detectiebias zoveel mogelijk wordt beperkt.

In **Hoofdstuk 4** werden de leeftijds- en geslachtsverdeling van de CPRD database vergeleken met die van de Nederlandse bevolking. Het doel van deze studie was om een eerste stap te zetten om de toepasbaarheid van de CPRD database te beoordelen voor de Nederlandse populatie. Hiervoor werden voor het jaar 2011 de leeftijds- en geslachtsverdeling van de CPRD vergeleken met Nederlandse censusdata van de Statline database van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en verschillen visueel en numeriek weergegeven. Voor zowel mannen als vrouwen bleek de leeftijdsverdeling tussen de twee databases vergelijkbaar. Verschillen in aantallen personen per leeftijdscategorie van 10% of meer kwamen enkel voor in hogere leeftijdsgroepen (75+ bij mannen en 80+ bij vrouwen). Met deze studie is een eerste stap gezet om te beoordelen of resultaten uit observationeel onderzoek met de CPRD database toepasbaar zijn op de Nederlandse bevolking. Hiermee zou CPRD een zeer behulpzame bron kunnen zijn voor het maken van beleidsplannen in Nederland. Echter, in geval van farmaco-epidemiologisch onderzoek blijft het van belang om verschillen in blootstelling aan medicijnen of voorschrijfgedrag van artsen mee te nemen. Dit kan namelijk een belangrijk effect hebben op de generaliseerbaarheid van studieresultaten. Desalniettemin hopen wij dat deze eerste studie onderzoekers uit andere landen met vergelijkbare zorgsystemen inspireert om dergelijke studies naar toepasbaarheid van databases te verrichten.

In **Hoofdstuk 5** werd een cohortstudie gepresenteerd, waarin het risico op GI tumoren bij gebruikers van metformine werd geëvalueerd. Voor deze studie werd opnieuw gebruik gemaakt van het IKZ-PHARMO cohort. Voorgaande onderzoeken hebben grote beschermende effecten van metformine laten zien op het GI tumorrisico. Echter, het is gebleken dat meerdere van deze studies te maken hadden met methodologische problemen zoals tijd-gerelateerde bias, waarbij blootstelling aan metformine inadequaat werd geclassificeerd. Deze vorm van bias beperkt de validiteit van de gevonden lagere tumorrisico's bij gebruikers van metformine. Recentere studies, waarin blootstelling aan metformine adequaat was geclassificeerd, hebben geen verlaagd tumorrisico kunnen vaststellen bij gebruikers van metformine. Voor onze studie hebben we patiënten geïnccludeerd die ≥ 1 anti-diabeticum hadden gebruikt (exclusief insuline; *non-insulin antidiabetic drug* [NIAD]) tussen 1998 en 2011 (N=57.621). Blootstelling aan medicatie werd tijdsafhankelijk gemodelleerd door gebruik te maken van tijdsintervallen van 90 dagen. Blootstelling aan metformine of andere NIAD's werd geclassificeerd als 'huidig' of 'voorheen' door te kijken naar medicatierecepten voorafgaand aan elk 90-dagen

tijdsinterval. Tijd-afhankelijke Cox regressieanalyses werden toegepast om het risico op GI tumoren te berekenen bij huidige gebruikers van metformine vergeleken met huidige gebruikers van andere NIAD's, gecorrigeerd voor *confounders*. Daarnaast werden sensitiviteitsanalyses verricht waarbij gebruik werd gemaakt van een cohort van incidente (nieuwe) gebruikers van NIAD's (*new-user cohort*). Via deze aanpak konden we laten zien dat huidige gebruik van metformine niet geassocieerd was met een verlaagd risico op GI tumoren [HR 0,97; 95% BI 0,82-1,15]. De sensitiviteitsanalyses met het incidente NIAD cohort toonden vergelijkbare resultaten. Ook werd er geen relatie gevonden tussen het GI tumorisico en de cumulatieve dosering van metformine. Met deze resultaten konden we concluderen dat gebruik van metformine niet geassocieerd was met een verlaagd GI tumorisico, zoals ook andere recente studies lieten zien.

In **Hoofdstuk 6** werd het risico bepaald op het optreden van pancreatitis (alvleesklierontsteking) bij gebruik van incretines (dipeptidylpeptidase-4 [DPP-4] inhibitoren en *glucagon-like* peptide-1 receptor agonisten [GLP-1RAn]). Als uitkomstmaat werd zowel gekeken naar pancreatitis in het algemeen als acute en chronische pancreatitis. Er werd een cohortstudie uitgevoerd met data van de CPRD database van 2007 tot 2012. Alle patiënten met ≥ 1 voorschrift voor een NIAD werden geïnccludeerd (N=182.428) en gematcht aan controlepatiënten zonder DM2. Via Cox regressieanalyse werden gecorrigeerde HR's berekend voor pancreatitis bij gebruikers van incretines (N=28.370) vergeleken met gebruikers van andere NIAD's. Huidige gebruikers van incretines hadden een verhoogd risico op pancreatitis in het algemeen (HR 1,47, 95% BI 1,06-2,04), maar geen verhoogd risico op acute of chronische pancreatitis (HR 1,42, 95% BI 0,98-2,06 en HR 0,87, 95% BI 0,45-1,69). Bij incidente, huidige gebruikers van incretines was het risico op pancreatitis in het algemeen en op acute pancreatitis tweemaal zo hoog in vergelijking met gebruikers van andere NIAD's (HR 2,12, 95% BI 1,31-3,43 en HR 1,96, 95% BI 1,13-3,41). Overigens was er een verhoogd risico op acute pancreatitis bij huidige gebruikers van enkel DPP-4 inhibitoren (HR 1,59, 95% BI 1,05-2,40) en niet bij GLP-1RAn, wat suggereert dat verschillen in farmacologische eigenschappen mogelijk een rol spelen bij de relatie tussen incretines en pancreatitis. Concluderend hebben we in deze studie laten zien dat gebruik van incretines geassocieerd is met het risico op pancreatitis. Een associatie met chronische pancreatitis werd niet gezien, mogelijk door een zeer laag aantal gevallen van chronische pancreatitis in de populatie. Echter, de literatuur over de associatie tussen incretines en pancreatitis is vooralsnog zeer verdeeld. Hierdoor adviseren wij dat het monitoren van mogelijke bijwerkingen van incretines via periodieke veiligheidsrapporten van belang blijft.

In **Hoofdstuk 7** gaven we via een ingezonden brief kritiek op een farmaco-epidemiologische studie van Chin-Hsiao Tseng die in 2016 werd gepubliceerd in het

European Journal of Cancer. Deze onderzoeker analyseerde het risico op nierkanker bij gebruikers van metformine met behulp van een Taiwanese nationale zorgverzekerings-database. In het artikel viel ons op dat er mogelijk selectiebias was opgetreden tijdens het toewijzen van individuen aan specifieke behandelgroepen, namelijk de groep van personen die nooit metformine hebben gebruikt (*never users*). Personen met DM2 die andere anti-diabetica gebruikten vóórdat zij startten met het middel metformine werden geëxcludeerd van de studiestudiepopulatie (N=200.785). Derhalve ging er mogelijk *follow-up* tijd verloren die was bestemd voor de groep *never users* van metformine. We hebben Dr. C.-H. Tseng daarom de suggestie gedaan om het risico op nierkanker bij gebruikers van metformine opnieuw te analyseren zonder deze bron van selectiebias. Verder sluit deze reactie op de studie van Dr. C.-H. Tseng aan op het debat over het feit dat dure medicijnproeven moeten worden afgeraden als het onderliggende bewijs methodologisch inaccuraat is.

In **Hoofdstuk 8** werd onderzocht of de mate van hyperglycaemie over de tijd geassocieerd was met een verhoogd risico op GI tumoren. Hoewel een hoog HbA1c-gehalte als maat voor langdurige hyperglycaemie in het verleden geassocieerd is met een verhoogd risico op GI tumoren bij DM2 patiënten, betrof dit meestal studies waarin enkelvoudige of statische variabelen met HbA1c werden gebruikt in de regressiemodellen. Daardoor hielden deze studies geen rekening met fluctuaties van het HbA1c-gehalte in de tijd. Om dit te kunnen analyseren werd een cohortstudie verricht met behulp van het IKZ-PHARMO cohort. Alle incidente gebruikers van NIAD's van 30 jaar of ouder werden geïnccludeerd. De mate van hyperglycaemie in de tijd werd berekend tussen de start van de eerste NIAD en het einde van follow-up. Hiervoor werd een nieuwe variabele gebruikt, genaamd 'glycaemische last' (*glycaemic burden; GB*). De GB was gedefinieerd als de mate en de duur dat de HbA1c-waarde van een patiënt boven een drempelwaarde van 7% (53 mmol/mol) uitkwam. Om rekening te houden met verschillen in follow-upduur werd de GB gedeeld door het aantal jaren follow-up, resulterende in de variabele *glycaemic burden years* (GBY) die werd gebruikt in de regressiemodellen. De associatie tussen GBY en GI tumoren werd vervolgens geanalyseerd door middel van Cox regressieanalyse, met GBY als tijd-afhankelijke categorische variabele (geen glycaemische last [0 GBY], >0-1,0 GBY en >1,0 GBY). Tijdens meer dan 60.000 persoonsjaren aan follow-up werden 285 GI tumoren vastgesteld. Vergeleken met patiënten met >0-1,0 GBY hadden patiënten in de categorie 0 GBY (geen glycaemische last) een verlaagd risico op GI tumoren (HR 0,71, 95% BI 0,53-0,96). Daarentegen hadden patiënten in de categorie >1,0 GBY geen verhoogd risico op GI tumoren (HR 1,15, 95% BI 0,84-1,57). Voor HPB-type tumoren vonden we echter wel dat een hogere GBY categorie geassocieerd was met een hoger risico. Met deze studie waren wij de eersten die de associatie tussen GB en de ontwikkeling van GI tumoren

onderzochten. Wel konden onze resultaten onderhevig zijn aan selectiebias en *confounding*. Toekomstig onderzoek zal daarom verder moeten uitwijzen of GB een waardevolle toevoegde waarde heeft voor de klinische praktijk als maat voor GI tumorrisico.

In **Hoofdstuk 9** werden de resultaten van onze studies geïnterpreteerd en gereflecteerd aan de hand van de huidige beschikbare literatuur. Allereerst werd de algemene associatie tussen T2DM en GI tumoren in detail besproken. Hierbij werd ook gekeken naar mogelijke pathofysiologische mechanismen en belangrijke *confounders*. We concludeerden dat een diagnose van DM2 geassocieerd is met een hoger risico op GI tumoren en dat dit verhoogde risico voornamelijk lijkt te worden gegenereerd door een hoger risico op HPB-type tumoren. Echter, studieresultaten kunnen onderhevig zijn aan enige vertekening indien voor belangrijke *confounding* factoren niet wordt gecorrigeerd in de analyses. Daarnaast is detectiebias een belangrijke vorm van bias die de hoogte van de gevonden risico's in voorgaande gepubliceerde studies mogelijk heeft verhoogd; dit geldt met name voor alveeskliekkanker. Verder is het op dit moment niet duidelijk welke invloed de latente periode van kanker precies heeft op de associatie tussen DM2 en GI tumoren. Ten tweede werd de associatie tussen anti-diabetica en het risico op GI tumoren besproken. We concludeerden dat metformine niet geassocieerd is met een lager GI tumorrisico, zoals in eerder onderzoek werd gesuggereerd. Om deze reden raden wij het opzetten van medicijnproeven met metformine als anti-tumormedicijn af. In tegenstelling tot recente literatuur, vonden wij bij gebruik van incretines een verhoogd risico op acute pancreatitis, maar niet op chronische pancreatitis. Gezien de tegenstrijdige resultaten in de literatuur, en het feit dat in onze studie voor het eerst gerapporteerd werd over chronische pancreatitis als uitkomstmaat, is verder onderzoek naar de associatie tussen pancreatitis en incretines van belang. Ten derde werd het bewijs voor een associatie tussen hyperglycaemie en GI tumorrisico opgesomd. Uit onze studie bleek dat de mate van hyperglycaemie in de tijd, uitgedrukt in GBY, mogelijk geassocieerd is met een hoger risico op GI tumoren. Echter, verder onderzoek is nodig om onze resultaten te repliceren en om voort te bouwen op onze eerste bevindingen. In het algemeen kunnen we vaststellen dat Nederlandse artsen zich bewust moeten zijn van de associatie tussen DM2 en GI tumoren. Opvallend zijn vooral de associaties tussen DM2 en HPB-type tumoren, met nieuw gediagnosticeerde DM2 en met inadequate glucoseregulatie.

Referenties

1. Tseng CH. Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. *Eur J Cancer* 2016;52:19-25.